

Claims

1. A cosmetic composition for regulating wrinkles or atrophy in mammalian skin characterized by comprising:
 - (a) a safe and effective amount of salicylic acid;
 - (b) another active agent selected from the group consisting of a safe and effective amount of a sunscreen, an anti-inflammatory agent, a vitamin, an anti-oxidant, a chelator, a retinoid, a benzofuran derivative, an N-acetyl-L-cysteine derivative and a skin protectant, derivatives thereof and mixtures thereof; and
 - (c) a cosmetically-acceptable carrier.
2. The cosmetic composition of Claim 1 wherein the composition comprises from 0.01% to 50% of salicylic acid.
3. The cosmetic composition of Claim 2 wherein the composition comprises from 0.1% to 20% of salicylic acid.
4. The cosmetic composition of Claim 2 wherein the cosmetically-acceptable carrier is a topical carrier.
5. The cosmetic composition of Claim 4 wherein the topical carrier comprises:
 - (a) from 10 to 60 weight percent of C₂H₅OH or C₃H₇OH;
 - (b) from 30 to 80 weight percent of water; and
 - (c) from 0.2 to 5.0 weight percent of sodium methyl cocoyl taurate or sodium methyl oleoyl taurate; the composition having a pH value of from 2 to 3.5.
6. The cosmetic composition of Claim 1 wherein said sunscreen is selected from the group consisting of 2-ethylhexyl-p-

methoxycinnamate, butylmethoxydibenzoylmethane, 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, octyldimethyl-p-aminobenzoic acid and mixtures thereof.

7. The cosmetic composition of Claim 5 wherein said anti-inflammatory agent is selected from the group consisting of hydrocortisone, hydroxyltriamcinolone, alpha-methyl dexamethasone, dexamethasone-phosphate, beclomethasone dipropionate, clobetasol valerate, desonide, desoxymethasone, desoxycorticosterone acetate, dexamethasone, dichlorisone, diflorasone diacetate, diflucortolone valerate, fluadrenolone, fluclorolone acetonide, fludrocortisone, flumethasone pivalate, fluosinolone acetonide, fluocinonide, flucortine butylester, fluocortolone, fluprednidene (fluprednylidene) acetate, flurandrynone, halcinonide, hydrocortisone acetate, hydrocortisone butyrate, methylprednisolone, triamcinolone acetonide, cortisone, cortodoxone, flucetonide, fludrocortisone, difluorosone diacetate, fluradrenolone acetonide, medrysone, amcinafel, amcinafide, betamethasone and the balance of its esters, chloroprednisone, chlorprednisone acetate, clocortelone, clescinolone, dichlorisone, difluprednate, flucloronide, flunisolide, fluoromethalone, fluperolone, fluprednisolone, hydrocortisonevalerate, hydrocortisone cyclopentylpropionate, hydrocortamate, meprednisone, paramethasone, prednisolone, prednisone, beclomethasone dipropionate, triamcinolone, piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam, CP-14,304, aspirin, disalcid, benorylate, trilisate, safapryn, solprin, diflunisal, and fendosal, diclofenac, fenclofenac, indomethacin, sulindac, tolmetin, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacin, acematacin fentiazac, zomepiract, clidanac, oxepinac, and felbinac, mefenamic, meclofenamic, flufenamic, niflumic, and tolfenamic

acid, ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, fenbufen, indoporfen, pirprofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, and tiaprofenic, phenybutazone, oxyphenbutazone, feprazone, azapropazone, and trimethazone and mixtures thereof.

8. The cosmetic composition of Claim 5 wherein said anti-oxidant or radical scavenger is selected from the group consisting of ascorbic acid, tocopherol, butylated hydroxy benzoic acids, 6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid, gallic acid, uric acid, sorbic acid, N,N-diethylhydroxylamine, amino-guanidine), sulfhydryl compounds, and dihydroxy fumaric acid, derivatives thereof and mixtures thereof.
9. The cosmetic composition of Claim 5 wherein said retinoid is selected from the group consisting of all-trans retinoci acid and 13-cis-retinoic acid and mixtures thereof.
10. The cosmetic composition of Claim 5 wherein said skin protectant is selected from the group consisting of allantion, aluminum hydroxide gel, bismuth subnitrate, boric acid, calamine, cocoa butter, corn starch, dimethicone, glycerin, kaolin, live yeast cell derivative, petrolatum, shark liver oil, sodium bicarbonate, sulfur, tannic acid, white petrolatum, zinc acetate, zinc carbonate and zinc oxide and mixtures thereof.

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl'

A61K 7/48

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92111816.3

[45] 授权公告日 2001 年 3 月 28 日

[11] 授权公告号 CN 1063627C

[22] 申请日 1992.11.25 [24] 银证日 2000.12.8

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

[21] 申请号 92111816.3

代理人 齐普度

[30] 优先权

[32] 1991.11.25 [33] US [31] 796,749

[73] 专利权人 理查森-维克斯有限公司

地址 美国涅狄格州

[72] 发明人 R·L·布兰克 D·G·道蒂

C·G·林纳斯

审查员 赵喜元

权利要求书 3 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 调节皮肤皱纹和/或皮肤萎缩的组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种调节哺乳动物皮肤皱纹萎缩的组合物, 它包括用安全和有效量的水杨酸和/或另外的活性化合物治疗皮肤。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

权利要求书

1、一种调节哺乳动物皮肤皱纹和萎缩用的化妆品组合物，其特征在于它包括：

(a) 安全和有效的水杨酸；

(b) 选自安全和有效量的防晒剂、消炎剂、维生素、抗氧剂、螯合剂、类视色素、苯并呋喃衍生物、N-乙酰基-L-半胱氨酸衍生物和护肤剂、它们的衍生物及其混合物的另外的活性剂；和

(c) 化妆品用合格的载体。

2、权利要求1的化妆品组合物，其中组合物包括 0.01% 至 50% 的水杨酸。

3、权利要求2的化妆品组合物，其中组合物包括 0.1% 至 20% 的水杨酸。

4、权利要求2的化妆品组合物，其中化妆品用合格的载体是一种局部的载体。

5、权利要求4的化妆品组合物，其中局部用载体包括：

(a) 10% 重量至 60% 重量的 C₂H₅OH 或 C₃H₇OH；

(b) 30% 重量至 80% 重量的水；和

(c) 0.2% (重量) 至 5.0% (重量) 的甲基可可酰基牛磺酸钠或甲基油酰牛磺酸钠；组合物的PH值为 2 至 3.5。

6、权利要求1的化妆品组合物，其中所述的防晒剂选自 2-乙

基己基-对甲氨基肉桂酸酯、丁基甲氨基二苯甲酰基甲烷、2-羟基-4-甲氨基二苯甲酮、辛基二甲基对氨基苯甲酸以及它们的混合物。

7、权利要求5的化妆品组合物，其中所述的消炎剂选自氢化可的松、羟基去炎松、 α -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯氟美松、羟泼尼缩松、去氯米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、去氯松、二醋酸双氟拉松、戊酸双氟可龙、氟肾上腺酮、氟氢缩松、氟氢可的松、戊酸氟米松、氟轻松、

氟氢松醋酸酯、氟可丁丁基醋、氟可龙、醋酸氟泼尼定、氢氟缩松、哈西缩松、醋酸氢可的松、丁酸氢可的松、甲泼尼龙、曲安缩松、可的松、可托多松、氟丙酮化合物、氟氢化可的松、

二醋酸二对氟苯乙砜、氟氢缩松丙酮化合物、甲羟松、安西法尔、安西非特、倍他米松及其余量的酯、氟泼尼松、醋酸氟泼尼松、氟可托龙、克轻松、

双氯松、双氟泼尼酯、氟氢缩松、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、氢化可的松戊酸酯、氢化可的松环戊基丙酸酯、氢可他酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼龙、泼尼松、倍氯米松二丙酸酯、曲安西龙、毗罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康、CP-14304、阿司匹林、双水杨酸制剂、贝诺酯、三水杨酸胆碱镁、

羧苯磺胺、二氟苯水杨酸、芬多沙、双氯芬酸、芳氟酸、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、伊索克酸、吠罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬普酸、佐美酸、氟环茚酸、吗庚乙酸、联苯乙酸、甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸、尼氟灭酸、托灭酸、布洛芬、萘普生、苯𫫇洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、毗丙芬、氯哇哩丙酸、𫫇丙嗪、双毗苯丙酸、咪洛芬、硫𫫇洛芬、舒洛芬、烯氨基丙酸、噻洛芬酸、保泰松、羟保松、非泼拉酮、阿扎

丙酮、和三甲保泰松及它们的混合物。

8、权利要求 5 的化妆品组合物，其中所述的抗氧剂或游离基清除剂选自抗坏血酸、生育酚、丁基化羟基苯甲酸、6 - 羟基 - 2, 5, 7, 8 - 四甲基苯并二氢吡喃 - 2 - 羧酸、棓酸、尿酸、山梨酸、N, N - 二乙基羟胺、氨基脲、巯基化合物、和二羟基富马酸、它们的衍生物及其混合物。

9、权利要求 5 的化妆品组合物，其中所述的类视色素选自全反式视黄酸和 13 - 顺式 - 视网膜酸和它们的混合物。

10、权利要求 5 的化妆品组合物，其中所述的护肤剂选自尿囊素、氢氧化铝凝胶、棘式硝酸铋、硼酸、锌膏、可可脂、玉米淀粉、二甲硅油、甘油、白陶土、活酵母细胞衍生物、凡士林、鲨鱼肝油、碳酸氢钠、硫、单宁酸、白凡士林、乙酸锌、碳酸锌和氧化锌以及它们的混合物。

说 明 书

调节皮肤皱纹和／或皮肤萎缩的组合物

本发明涉及皮肤的抗衰老领域。特别是，本发明涉及用於消除和防止哺乳类动物皮肤皱纹的新颖组合物。

皮肤易遭受许多外部（环境的）因素和内部（慢性老化的）因素损害。最常见的外部因素是受紫外线辐射。不管是外部的或是内部的，损害的结果是形成皮肤皱纹。对许多人来说，皮肤皱纹是青春期业已消失的征像。因此，消除皱纹在有青春意识社会中成为日益新兴的行业。治疗涉及从化妆用霜和润湿剂到各种美容手术。

慢性老化导致皮肤变薄和一般性退化。随着皮肤自然衰老，供给皮肤的细胞和血管减少。同时还使真皮——表皮接合部位变平面引起对这种结合部位更弱的力学抗性。结果，老年人在受到机械性外伤或疾病过程时更敏感形成疤痕 [参见 Olkarinen, (1990) "The Aging of Skin: Chronoaging Versus Photoaging", Photodermatol. Photomed. Photomed., Vol., 7, PP 3-4]。

已经知道使用水杨酸来治疗粉刺，例如见 Thaman 等人的 1990 年 1 月 2 日颁布的美国专利 4891227 和 4891228 所公开的，被引入本文。此外，水杨酸还被用来除去疣子、鸡眼和胼胝；治疗牛皮癣、脂溢性皮炎和头皮屑；以及癣菌病感染的局部治疗。在 Physician's Desk Reference (第 45 版, 1991, 323 页) 中可发现商业上可购得的含水杨酸制品的一览表。然而，这些现有技术使用水杨酸一般包括在短时期内使用大剂量酸进行治疗 (即，剂量足以引起大的刺激并且通常引起脱皮)，以便实现具体条件的治疗或治愈，例如去掉粉刺，

这与通常衰老皮肤的持久治疗是相反的。

本发明的目的是提供调节哺乳类动物皮肤皱纹和/或其萎缩用的组合物，该组合物包含安全和有效量的抗皱/抗萎缩剂。

本发明涉及调节哺乳类动物皮肤皱纹和/或其萎缩用的组合物，该组合物包含安全和有效量的水杨酸与另外一种选自安全和有效量的防晒剂、消炎剂、维生素、抗氧化剂、螯合剂、类视色素、苯并呋喃衍生物、N-乙酰基-L-半胱氨酸衍生物和皮肤保护剂、它们的衍生物及其混合物的活性剂。

此中所用的全部百分比和比率均以重量计，并且所有的测量均在25°C进行，除非另有说明外。

如此中所用，“烃基”指未取代的含碳链，它可以是直链、支链或环状，优选为直链或支链，更优选为直链；饱和的，单不饱和的（即，在链中有一双键或三键），或多不饱和的（即，在链中有二个或多个双键；二个或多个三键；一个或多个双键和一个或多个叁键），优选为饱和的。

如此中所用，“局部敷用”意指直接敷涂或喷洒在外皮上。

如此中所用，“药物用合格的”意指此术语所说的药品、药剂或惰性成份均适用于与人和低等动物的组织接触而无不适当的毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、过敏反应等等，它们与合理的好处/危险比是相当的。

如此中所用，“调节皱纹”意指防止、延缓、抑制、或逆转哺乳类动物皮肤的皱纹形成过程。

如此中所用，“皮肤萎缩”意指皮肤的变薄和/或一般性退化，其特征通常为成胶质和/或弹性蛋白的减少和成纤维细胞在数量、大小和折合潜力方面的下降。皮肤萎缩是老龄化的自然结果。皮肤萎缩

通常也是由于用皮质甾类治疗引起的一种不希望出现的副反应。

如此中所用，“调节皮肤萎缩”意指防止、延缓、抑制、或逆转哺乳动物皮肤的萎缩过程。

如此中所用，“安全和有效量”意指在按照安全可靠的药物看法范围内，化合物或组合物的用量要足以大大导致使被治疗的病况确实减轻，而又低到足以避免严重副作用（在合理的收益／危险比下）的程度。化合物或组合物的安全和有效量是随被治疗的具体疾病、被治疗病人的年令和身体情况、病情的严重性、治疗的持续性、并存治疗的性质、所使用的具体的化合物和组合物、所使用的具体的药物用合格的载体、以及属于主治医生的知识和经验范围之内的种种因素而变的。

如此处所用，“长期治疗”意指在治疗对象一生中的一段长时期内用活性剂连续地治疗，优选为至少约三周、更优选为约三个月至约二十年、更优选是约六个月至约 10 年，特别是约一年至约五年。

如此处所用，除非另有规定所有的百分比均以重量计。

水杨酸活性化合物

水杨酸活性组分可为水杨酸本身、水杨酸衍生物和水杨酸与下述其他活性成份的结合。最优选的为水杨酸的水醇溶液。

水杨酸是一种公知的活性组分并且在属于 Damani 等人（转让给 Alcon Laboratories）的 1985 年 4 月 30 日颁布的美国专利 4514385 中被一般地描述。

水杨酸活性物的优选的局部使用的载体包括作为活性抗粉刺成份的水杨酸与特定的阴离子表面活性剂组分的 pH 为 2 - 4 的水醇溶液。更优选的这种活性物是 pH 值为 2 至 4 并含有约 0.2 - 约 5.0 % (重量)

的水杨酸和约 0.2 - 约 5.0 % 重量的作为阴离子表面活性剂组分的甲基可可酰基牛磺酸钠 (Sodium methyl cocoyl taurate) 和 / 或甲基油酰基牛磺酸钠 (Sodium methyl oleoyl taurate) 的稳定的水醇组合物。一般说来，为了提供和使组合物保持 P H 值约为 2.0 - 4.0 还应含有足够量的化妆用合格的碱组分 (即，碱化剂)。

作为水醇溶剂的醇组分，优选为约 10 - 60 % 重量的乙醇 (按总的 C₂ H₅ OH 含量计)，虽然相同量的异丙醇也可以被有利地使用。还需要约 30 - 约 80 % 重量的水作为水醇溶剂的水组分。

此活性组合物的阴离子表面活性剂组分，即牛磺酸盐表面活性剂组分，特别指甲基可可酰基牛磺酸钠和甲基油酰基牛磺酸钠，它们二者很容易从各供应商购得，见 The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association (CTFA) Cosmetic Ingredient Dictionary, 第三版，1982，第 286-287 页)。

尽管优选使用牛磺酸盐表面活性剂作为活性组合物的专用表面活性剂，但是可以包括其他的表面活性剂，非离子型优于阴离子型，因为前者对皮肤相对说来无刺激性。对皮肤刺激性最大的阳离子型表面活性剂很少被选用，因为在主题组合物低的酸性 P H 值下它们特别易於被水解。

优选的活性组分的 P H 值 (从约 2 至约 3.5) 可以通过使用合适的化妆用合格的一元的或二元的缓冲体系来达到。在大多数情况，水杨酸的水醇溶液的总的 P H 值略低于或处于上述范围的下限，并且均要求将 P H 调整到上述范围的所需的较高值，这可以通过加入为此目的而通常用于化妆品配方的碱性添加剂来实现。虽然碳酸钠是优选的，但其他适用的碱化剂有碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺

等。如果认为必须将 P H 值改变或调整到低值的话，可以使用合适的化妆用合格的酸化剂诸如柠檬酸。

组合的活性物 (Combination Actives)

A、防晒剂和太阳障 (Sunblocks)

受紫外光照射而引起皮肤皱纹之最佳调节可以通过使用本发明的水杨酸活性物与防晒剂或太阳障的结合来达到。有用的太阳障包括，例如，氯化锌和二氧化钛。

光损害是皮肤皱纹的主要原因。因此，为了防止皱纹，活性化合物与 U V A 和 / 或 U V B 防晒剂的结合是最理想的。在本发明组合物中的防晒剂内含物提供对严重的 U V 损害的直接保护。因而，防晒剂防止由 U V 辐射引起的进一步的皱纹形成，同时活性化合物调节现存的皱纹和皮肤萎缩。

各种各样的惯用的防晒剂 均适用于与活性化合物的结合。

Segarin 等人的 Cosmetics Science and Technology 第八章第 189 页以下各页公开许多适用的防晒剂。特别适用的防晒剂包括，例如，对氨基苯甲酸，它的盐和衍生物（乙基、异丁基、甘油基酯；对二甲基氨基苯甲酸）；氨基酸酯（即，邻氨基苯甲酸酯；甲基、苯基、苄基、苯乙基、里哪基、蔽品基、以及环己烯基酯）；水杨酸酯（戊基、苯基、苄基、苯基、甘油基、以及二丙二醇酯）；肉桂酸衍生物（甲基和苄基酯， α -苯基肉桂酯；丁基肉桂酰基丙酮酸酯；二羟基肉桂酸衍生物（纈形酮、甲基纈形酮、甲基乙酰- -纈形酮）；三羟基肉桂酸衍生物（七叶亭、甲基七叶亭、瑞香素、和葡萄糖苷、七叶苷和瑞香苷）；烃类（二苯基丁二烯、芪）；二亚苄基丙酮和亚苄基乙酰苯；萘酚磷酸盐（2-萘酚-3，6-二磷酸和2-萘酚-6，

8 - 二碘酸的钠盐)；二羟基 - 苯甲酸及其盐类；邻和对羟基二苯基二碘酸盐；香豆素衍生物 (7 - 羟基, 7 - 甲基, 3 - 苯基)；二唑类 (2 - 乙酰基 - 3 - 溴吲唑, 苯基苯并𫫇唑, 甲基苯并𫫇唑, 各种芳基苯并𫫇唑)；奎宁盐 (硫酸氢盐, 硫酸盐, 氯化物, 油酸盐和单宁酸盐)；喹啉衍生物 (8 - 羟基喹啉盐, 2 - 苯基喹啉)；羟基或甲氧基取代的二苯 (甲) 酮；尿酸和 Vilouric 酸；单宁酸及其衍生物 (例如六乙基醚)；(丁基 Carbotol) (6 - 丙基胡椒基) 醚、氢醌；二苯甲酮 (羟苯, 碘异苯酮, 二羟苯酮, 苯并间苯二酚, 2, 2', 4, 4' - 四羟基二苯甲酮, 2, 2' - 二羟基 - 4, 4' - 二甲氧基二苯甲酮, 辛苯酮)；4 - 异丙基二苯甲酰基甲烷；丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷；氯基二苯基丙烯酸乙酯；以及 4 - 异丙基 - 双 - 苯甲酰基甲烷。

本发明组合物中有效的优选防晒剂是 2 - 乙基己基 - P - 甲氧基肉桂酸酯, 丁基甲氧基二苯甲酰基甲烷, 2 - 羟基 - 4 - 甲氧基二苯甲酮, 辛基二甲基对氨基苯甲酸以及它们的混合物。

可将安全与有效量的防晒剂用于本发明的组合物中。防晒剂必须与活性化合物相容。一般说来, 组合物可包括约 1 % 至约 20 %、优选为约 2 % 至约 10 % 的防晒剂。确切的量应按所选防晒剂和所需的防晒系数 (SPF) 的变化而变。

在本发明中特别有用的防晒剂还可见 Sabatelli 的美国专利申请第 054085 号 (申请日 1987 年 6 月 2 日) 和 Sabatelli 等人的美国专利申请第 054046 号 (申请日 1987 年 6 月 2 日)。此处公开的防晒剂在其每一分子中具有二个明显不同的发色团部分, 它们显示出不同的紫外线吸收光谱。一个发色团部分主要吸收 UVB 范围的紫外

线，而另一个强烈地吸收 U V A 范围的紫外线。

还可以将一种附加剂添加到本发明组合物中以改善组合物的皮肤直接性，特别增强组合物的耐洗涤性或耐摩擦性。能提供上述好处的优选的附加剂是一种乙烯与丙烯酸的共聚物，包括这种共聚物的组合物被公开在 1987 年 5 月 5 日颁布的 Brock 的美国专利 4663157，此处作为参考文献将其引入。

B、消炎剂

在本发明的优选的调节皱纹和萎缩的组合物中，包括与活性化合物一起作为活性剂的消炎剂。包含物消炎剂增进组合物调节皱纹的优点。消炎剂在 U V A 辐照范围具有强烈的保护作用（虽然它还能提供某些 U V B 保护），由此防止了由于紫外线辐照引起的进一步的皱纹形成，与此同时活性化合物调节现存的皱纹和皮肤萎缩。因此这种组合提供广泛的保护。与主题有关的使用消炎剂能减轻由慢性紫外线辐照引起的皮肤光老化。（参见 1989 年 7 月 11 日颁布的 Bissett、Bush 和 Chatterjee 的美国专利 4847071 号和 1989 年 7 月 11 日颁布的、Bissett 和 Chatterjee 的美国专利 4847069 号。此处将它们引入供参考。）

本发明消炎剂的安全和有效量，优选为组合物的约 0.1 % 至约 10 %，更优选为组合物的约 0.5 % 至约 5 %。在组合物中使用的消炎剂的确切量应视所用的特定消炎剂的变化而变，因为这样的消炎剂在效力方面变化甚大。

甾族消炎剂包括，但并不限于此，皮质甾类诸如氢化可的松、羟基去炎松、 α -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯氟美松、羟泼尼松、去氧米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、去

氯松、二醋酸双氟拉松、戊酸双氟可龙、氟肾上腺酮、氟氯缩松丙酮化合物、氟氢可的松、戊酸氟米松、氟轻松(fluosinolone acetonide)、氟氢松醋酸酯、氟可丁丁基醋、氟可龙、醋酸氟泼尼定、氢氯缩松、哈西缩松、醋酸氢可的松、丁酸氢可的松、甲泼尼龙、曲安缩松、可的松、可托多松、氟丙酮化合物 (flucetonide)、氟氢化可的松、二醋酸二对氟苯乙酮、氟氢缩松丙酮化合物、甲羟松、安西法尔、安西非特、倍他米松及其余量的醋、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氟可托龙、克轻松(clescinolone)、双氟松、双氟泼尼酮、氟氢缩松、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、氢化可的松戊酸酯、氢化可的松环戊基丙酸酯、氢可他醋、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼龙、泼尼松、倍氯米松二丙酸酯、曲安西龙、以及它们的混合物均可使用。用於本发明的优选的甾族消炎剂是氢化可的松。

用於本发明组合物的第二类消炎剂包括非甾族消炎剂。屬於此类的各种化合物對於熟练的技术人员来说是熟知的。就非甾族消炎剂的化学结构、合成、副作用等等的详细公开材料而言，可参考标准教材，这些教材包括 Antiinflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K.D. Rainsford, Vol. I - III, CRC Press, Boca Raton, (1985) 和 Anti-inflammatory Agents. Chemistry and Pharmacology, I.R.A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974)。

对本发明组合物有用的具体非甾族消炎剂包括，但不限于此：

- 1)昔康类 (oxicams) , 例如吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康、以及 C P - 1 4 3 0 4 ;
- 2)水杨酸盐类, 例如阿斯匹林、disalcid、贝诺醋、trilisate、safaprym、羧苯磺胺、二氟苯水杨酸、以及芬

多沙；

- 3) 乙酸衍生物，诸如双氯芬酸、芬氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、伊索克酸、呋罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、氯环茚酸、噻庚乙酸、以及 felbinac；
- 4) 灭酸酯类 (fenamates)，诸如甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸、尼氯灭酸、以及托灭酸；
- 5) 丙酸衍生物，诸如布洛芬、萘普生、萘𫫇洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、毗丙芬、氯哇哩丙酸、𫫇丙嗪、双毗苯丙酸、咪咯芬、硫𫫇洛芬、舒洛芬、烯氨基苯丙酸、以及噻洛芬酸；和
- 6) 吡唑类，诸如保泰松、羟保松、非泼拉酮、阿扎丙酮、以及三甲保泰松。

这些非甾族消炎剂的混合物以及它们的药物上合格的盐和酯也可被使用。例如，依托非那酯（一种氟灭酸衍生物）对本主题的应用特别有效。在非甾族消炎剂中，布洛芬、萘普生、氟灭酸、甲灭酸、甲氯灭酸、毗罗昔康和 felbinac 是优选的，而最优选的是布洛芬、萘普生和氟灭酸。

用於本发明的另一类消炎剂是 1987 年 11 月 24 日颁布的、 Loomans 等人的美国专利第 4708966 号中公开的消炎剂。该专利公开一类包括特定取代的苯基化合物的非甾族消炎剂，特别是取代的 2, 6 - 二叔丁基酚衍生物。例如，选自 4 - (4' - 戊炔 - 3' - 酮) - 2, 6 - 二叔丁基酚、 4 - (5' - 己炔酮基) - 2, 6 - 二叔丁基酚、 4 - ((S) - (-) - 3' - 甲基 - 5' - 己炔酮基) -

2, 6 - 二叔丁基酚、4 - ((R) - (+) - 3' - 甲基 - 5' - 己炔酮基) - 2, 6 - 二叔丁基酚和4 - (3', 3' - 二甲氧基丙酰基) - 2, 6 - 二叔丁基酚的化合物在本发明中是有效的。

在本发明中有效的另外一类消炎剂是那些在美国专利第 4912248 号 (Mueller, 1990 年 3 月 27 日颁布) 中公开的消炎剂。该专利公开含特定的 2 - 萘基酚的化合物、尤其是萘普生酯和萘普索酯化合物的化合物及其非对映的混合物，它们具有二或更多个手性中心。

最后，就用於本发明的所谓“天然”消炎剂来说，例如有小烛树蜡、 α - 红没药醇、芦荟、Manjistha (由 Rubia 属植物，特别是由 Rubia Cordifolia 中提取) 和 Guggal (从 Commiphora 属植物，特别是 Commiphora Mukul 中提取) 可以被使用。

C、抗氧剂 / 游离基清除剂

在本发明的优选的调节皱纹和萎缩组合物中，抗氧剂 / 游离基清除剂作为一种活性剂与活性化合物一起被包含在其中。抗氧剂 / 游离基清除剂的包含增加组合物的调节皱纹效果。

可被添加到本发明发明组合物的抗氧剂 / 游离基清除剂的安全和有效量优选为组合物的约 0.1 % 至约 10 %、更优选为组合物的约 1 % 至约 5 %。

抗氧剂 / 游离基清除剂诸如抗坏血酸 (维生素 C) 及其盐、生育酚 (维生素 E)、生育酚山梨酸酯、生育酚的其他酯、丁基化羟苯甲酸及其盐、6 - 羟基 - 2, 5, 7, 8 - 四甲基苯并二氢吡喃 - 2 - 酸 (商业由 Trolox® 销售)、棓酸及其烷基酯 (特别是棓酸丙酯)、尿酸及其盐和烷基酯、山梨酸及其盐、脂肪酸的抗坏血酸酯、胺 (例如 N, N - 二乙基羟胺，氨基胍)、巯基化合物 (例如谷胱甘肽)、

二羟基富马酸及其盐均可被使用。

D、螯合剂

在本发明的优选的调节老年性皮肤皱纹和萎缩的组合物中，螯合剂作为一种活性剂而与活性化合物一起被包含於其中。如此中所用，“螯合剂”意指一种能通过形成配合物从体系中除去金属离子的活性剂，它是而致使金属离子不能容易地参与或催化化学反应。包含物螯合剂增加组合物调节皱纹的效果。

可被添加到本发明的组合物中的螯合剂的安全和有效量优选为组合物的约 0.1 % 至约 1.0 %、更优选为组合物的约 1 % 至约 5 %。

本发明组合物中有效的螯合剂被公开在申请日为 1988 年 10 月 4 日的，Bissett、Bush 和 Chatterjee 的美国专利申请第 251910 号中，此处引入该申请供参考。在本发明组合物中有效的优选的螯合剂是镍偶酰二肟及其衍生物，更优选的是对 - 2 - 镍偶酰二肟。

E、类视色素

在本发明的优选的调节老年性皮肤皱纹和萎缩的组合物中，类视色素、优选为视黄酸作为活性剂而与活性化合物一起被包括在其中。类视色素的包含增加组合物的调节皱纹效果。可被添加到本发明的组合物中的类视色素之安全和有效量优选为组合物的约 0.001 % 至约 2 %、更优选为组合物的约 0.01 % 至约 1 %。如此中所用，

“类视色素”包括所有的天然和 / 或合成的维生素 A 或类似维生素化合物的类似物（它们在皮肤中具有维生素 A 的生物活性）以及这些化合物的几何异构体和立体异构体，例如全反式视黄酸和 1,3-顺式 - 视黄酸。

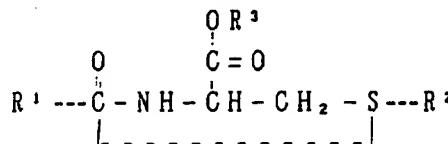
F、苯并呋喃衍生物

在本发明的优选的调节皮肤皱纹与萎缩的组合物中，苯并呋喃衍生物作为活性剂可与活性化合物一起被包含於其中。优选为amiodarone，苯并呋喃的包含增强组合物的调节皱纹的效果。

被添加到本发明的组合物中的苯并呋喃衍生物之安全和有效量，优选为组合物的约 0.01%。至约 20%、更优选为组合物的约 0.1% 至约 10%。本发明中有效的苯并呋喃衍生物被公开在 Chatterjee 和 Kapoor 的申请日为 1991 年 3 月 25 日的美国专利申请第 674628 号中，此处引入该文献供参考。

G、N-乙酰基-L半胱氨酸衍生物

此中还优选使用具有以下结构



的化合物及其药物上合格的盐。

R¹ 为零或 C₁ - C₁₈ 烷基、优选为 C₁ - C₇ 烷基、更优选为 C₁ - C₃ 烷基、特别是 C₁ 烷基。

R^2 选自零、-H、 C_1 - C_{18} 烷基和 $-C(=O)R^4$ ；优选为-H 和 C_1 - C_{18} 烷基，更优选为-H。在一实施方案中， R^2 优选为 C_1 - C_{18} 烷基，更优选为 C_1 - C_7 烷基，特别是 C_1 - C_3 烷基，最优选为 C_1 烷基。

R^3 选自 $-H$ 和 $C_1 - C_{18}$ 烷基, 优选为 $-H$ 。在一实施方案中, R^3 选为 $C_1 - C_{18}$ 烷基、特别是 $C_1 - C_7$ 烷基、更优选为 $C_1 -$

C_3 烷基、最佳为 C_1 烷基。

R^4 为 $C_1 - C_{18}$ 烷基；优选为 $C_1 - C_7$ 烷基；更优选为 $C_1 - C_3$ 烷基；特别优选为 C_1 烷基。

在另一实施方案中， R^1 和 R^2 二者均为零并与 R^3 和 R^4 相连的羧基碳和硫分别以共价键连接形成环。另外， R^1 和 R^2 二者可均不为零。

这种活性化合物的医药上合格的盐包括，但并不限于它的钠、钾、镁、钙、镁、铷、铝、硼、硅和锌盐。

本发明组合物包括约 0.01% 至约 5.0% 的活性化合物、优选为约 0.1% 至约 2.0%、更优选为约 2% 至约 5%。

由锌和活性化合物可形成的锌配合物在本发明组合物中有效。

H、护肤剂

在本发明的优选的调节皱纹和萎缩的组合物中，可将安全和有效量的护肤剂添加到本发明的组合物，护肤剂最好占组合物的约 0.001% 至约 2%，特别是占组合物的约 0.01% 至约 1%。有用的护肤剂被公开在联邦注册簿 (Federal Reaister) 第 48 卷第 32 号中，它包括尿囊素、氢氧化铝凝胶、碱式硝酸铋、硼酸、锌膏、可可脂、玉米淀粉、二甲硅油、甘油、白陶土、活酵母细胞衍生物、凡士林、鲨鱼肝油、碳酸氢钠、硫、单宁酸、白凡士林、乙酸锌、碳酸锌、氧化锌以及它们的混合物。

其他有效的组分包括激素诸如孕烯诺龙和雌激素。其他有效组分还有 α -或 β -羟酸或 α -酮酸或及其衍生物，如在 Van Scott 等人的 1980 年 11 月 18 日颁布的美国专利 4234599 号中所公开的，此处将其引入供参考。

这一类有用的成员包括 α - 羟基丁酸、 α - 羟基异丁酸、 α - 羟基异己酸、 α - 羟基异戊酸、阿卓乳酸、 β - 羟基丁酸、 β - 苯基乳酸、 β - 苯基丙酮酸、柠檬酸乙基丙酮酸酯、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸 1, 4 - 内酯、葡萄糖酸、葡萄糖酸内酯、葡萄糖醛酸内酯、羟基乙酸 - 丙酮酸异丙酯、乳酸、苹果酸、*alpha*andelic acid、丙酮酸甲酯、枯酸、丙酮酸、糖酸 1, 4 - 内酯、酒石酸和丙二酸。

I. 维生素

在本发明的组合物中还可包括各种维生素。例如，维生素 A、抗坏血酸、维生素 B、生物素、泛酸、维生素 D、维生素 E 以及它们的混合物和衍生物均可使用。

药物载体

在优选的实施方案中，使用包括活性化合物和药物上合格的载体的本发明局部药物组合物进行治疗。此处所用的术语“药物上合格的载体”意指一种或多种相容的固体或液体填料稀释剂或适于向人或低等动物施药的微胶囊材料。药物合格的载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性使其能适用于向被治疗的人或低等动物服用。载体的安全和有效量为组合物的约 50% 至约 99.99%、优选为约 99.9% 至约 80%、更优选为约 98% 至约 95%。

载体配方的改变将导致形成各种属于本发明范围的产品。

本发明的有关局部药物组合物可被制成各种各样的产品。它们包括，但不限于溶液、洗液乳剂、beach 产品、凝胶、棒、喷雾药物、衬垫、油膏、软膏、奶油冻状物以及化妆品。这些产品类型可包括各类载体体系，这些体系包括，但并不限于溶液、乳液、凝胶和固

体。

本发明的局部药物组合物通常被配制成为包括药物上合格的水性或有有机溶剂的溶液。术语“药物上合格的水性溶剂”和“药物上合格的有机溶剂”指具有在其中分散和溶解活性化合物并具有合格的安全性（例如，刺激和过敏性）的溶剂。水是一种典型的水性溶剂。适用的有机溶剂的例子包括：丙二醇、丁二醇、聚乙二醇（200-600）、聚丙二醇（425-2025）、甘油、1,2,4-丁三醇、山梨醇、1,2,6-己三醇、乙醇、异丙醇、丁二醇、以及它们的混合物。最好这些溶液含约0.01%至约50%的活性化合物、更优选的为含约0.1%至约20%的活性化合物；和含约1%至约80%的合格的水性或有机溶剂、更优选的为约1%至约40%的水性或有机溶剂。

如果本发明的局部的药物组合物被配制成为气雾剂并以喷雾形式施加到皮肤的话，在溶液组合物中添加有推进剂。对本发明有用的推进剂的详细公开资料可见 Sagarin 的 *Cosmetics Science and Technology* 第2版，第2卷443-465页（1972）。

本发明的有关的药物组合物可被配制成为包含润肤剂的溶液。按这种方法配制的组合物例子是含防晒剂的产品。最好，这样的组合物含有约0.1%至约50%的活性化合物和约2%至约50%的与局部药物上合格的润肤剂。

按此中所用，“润肤剂”指被用来防止或减轻干燥和保护皮肤的材料。多种多样的适用的润肤剂均已公知并且可在此中使用。此中引入供参考的 Sagarin 的 *Cosmetics, Science and Technology* 第二版，第1卷32-43页（1972）中包括适用材料的许多例子。

可由溶液载体特系制成洗剂。洗剂优选包含约 0.1 % 至约 2.0 %、更优选为约 1 % 至约 5 % 的活性化合物；约 1 % 至约 2.0 %、更优选为约 5 % 至约 10 % 的润肤剂；和约 50 % 至约 90 %、更优选为约 60 % 至约 80 % 的水。

可由溶液载体物系配制成的另一种类型产品是乳剂。本发明的乳剂优选包含约 0.1 % 至约 2.0 %、更优选为约 1 % 至约 5 % 的活性化合物；约 5 % 至约 50 %、更优选为约 10 % 至约 20 % 的润肤剂；和约 45 % 至约 85 %、更优选为约 50 % 至约 75 % 的水。

由溶液载体物系可配制而成的还有一种类型的产品是软膏。软膏可包含作为单纯基本组分的动、植物油或半固态的烃类（油质）。软膏还可包含吸收性软膏基本组分，它们吸收水而形成乳液。软膏载体也可是水溶性的。软膏还可包括约 2 % 至约 10 % 的润肤剂加上约 0.1 % 至 2.0 % 的增稠剂。此处有用的增稠剂的更详细的公开材料可见 Segarin 的 Cosmetics. Science and Technology 第 2 版第 1 卷第 72 - 73 页 (1972)。

如果载体被配制为乳液，载体体系包含约 1 % 至约 10 %、优选为约 2 % 至约 5 % 的乳化剂。乳化剂可以是非离子型、阴离子型或阳离子型。适用的乳化剂被公开在例如 Dickert 等人的 1973 年 8 月 28 日颁布的美国专利 3755560；Dixon 等人的 1983 年 1 月 20 日颁布的美国专利 4421769；和 Mc Cutcheon 的 Detergents and Emulsifiers 北美版第 317-324 页 (1986) 中，在此引入这些材料供参考。优选的乳化剂为阴离子型或非离子型，虽然其他类型也可以使用。

洗剂和软膏可被配制为乳液和溶液。这样的洗剂优选包含约 0.1

%至约 20%、更优选为约 1%至约 5%的活性化合物；约 1%至约 20%、更优选为约 5%至约 10%的润肤剂；约 25%至约 75%、优选为约 4.5%至约 9.5%的水；和约 0.1%至约 1.0%、优选为约 0.5%至约 5%的乳化剂。这样的软膏最好包括约 0.1%至约 2.0%、优选为约 1%至约 5%的活性化合物；约 1%至约 2.0%、优选为约 5%至约 10%的润肤剂；约 2.0%至约 8.0%、优选为约 3.0%至约 7.0%的水；和约 1%至约 1.0%、优选为约 2%至约 5%的乳化剂。

水包油型和油包水型的简单的乳液护肤制剂，例如洗剂和软膏在化妆品工艺中是众所周知的，并且在本发明中是有用的。

多相的乳液组合物，诸如在此处作为参考文献而被引入的、Fakuda 等人的美国专利 4254105（颁布日 1981 年 3 月 3 日）中所公开的水包油包水型乳液组合物在本发明也是有用的。一般说来，这样单相的或多相的乳液含有作为基本成分的水、润肤剂和乳化剂。

包含如在 Figueroa 的 1990 年 1 月 2 日颁布的美国专利 4960764 中公开的硅氧烷包水包油型液体乳液组合物的三重乳液载体体系在本明中也是有用的。优选的是此三重乳液载体体系可与约 0.1%至约 2.0%、更优选为约 1%至约 5%的活性化合物相结合而产生本发明局部用药物组合物。

在本发明局部用药物组合物中有用的另一种乳液载体体系是微乳化载体体系。这样的体系包含约 9%至约 15%的角鲨烷；约 2.5%至约 4.0%的硅油；约 3%至约 2.0%的脂肪醇；约 1.5%至约 30%的聚氧乙烯脱水山梨糖醇单脂肪酸（可以商品名 Tweens 购得）或其他非离子型乳化剂；和约 7%至约 20%的水。此载体体系最好与

约 1 % 至 约 5 % 的活性化合物相结合。

如果本发明局部用药物组合物被配制为凝胶或化妆棒的话，将如上所述的适量的增稠剂添加到软膏或洗剂配方中。

本发明局部用药物组合物也可被配制成美容用产品诸如粉底霜。

本发明局部用药物组合物也可被配制成药用衬垫。这种衬垫的合适实例被充分公开在 Thaman 等人的美国专利 4891227 和 4891228 (二者均在 1990 年 1 月 2 日颁布) 中，此处作为参考文献将它们引入。

除了上面提到的各组分外，本发明局部用药物组合物还可含有现有技术的有关组合物中已确定用量的惯用的另外的油溶性材料和／或水溶性材料。

在本发明的组合物还可存在各种水溶性材料。它们包括润剂、蛋白质和多肽、防腐剂和碱化剂。此处的局部组合物可以含有惯用的化妆品辅助剂，诸如染料、遮光剂 (例如二氧化钛)、颜料和香料。

本发明的局部药物组合物还可包括安全和有效量的渗透增强剂。渗透增强剂的优选量为组合物的约 1 % 至 约 5 %。另一种对本发明有用的渗透增强剂是牌号 C T F A 的非离子聚合物：聚丙烯酰胺和异链烷烃和 laureth-7 (可从 Seppic 公司以 Sepigel 购得)。还有有效的是聚鎂 - 3 2 和被称为 Sal Care SC92 的矿物油 (可由 Allied Colloids, Suffolk, VA 购得)。这是一类阳离子聚合物，在 1986 年 1 月 9 日颁布的 Glover 等人的美国专利 4628078 和 1986 年 7 月 8 日颁布的 Flesher 等人的美国专利 4599379 对它们有一般性介绍，上二篇专利在此引入供参考。

有效的渗透增强剂的例子尤其被公开在 1985 年 8 月 27 日颁布

的 Cooper 的美国专利 4537776；1985 年 11 月 12 日颁布的 Cooper 等人的美国专利 4552872；1985 年 12 月 10 日颁布的 Cooper 的美国专利 4557934；1978 年 12 月 19 日颁布的 Smith 的美国专利 4130667；1976 年 11 月 2 日颁布的 Rhaadhyaksha 的美国专利 3989816；1977 年 4 月 21 日颁布的 Digiulio 的美国专利 4017641；和 1982 年 1 月 13 日公开的 Coopr 等人的欧洲专利申请 0043738 号中。

其他惯用的护肤产品添加剂也可被包含在本发明的组合物中。例如，胶原蛋白、透明质酸、弹性蛋白、水解产物、櫻草油、西蒙得木油、表皮增长因素 (epidermal growth factor)、大豆皂甙 (Soybean saponins)、粘多糖、以及它们的混合物也可被使用。

清洁组合物

除了活性化合物外，本发明的洁肤组合物包含化妆品用合格的表面活性剂。术语“化妆品用合格的表面活性剂”指一种不仅是有效的洁肤剂而且能在无不适当的毒性、刺激性、过敏性等等的条件下使用的表面活性剂。此外，表面活性剂必须具备与活性化合物以不致相互作用造成调节老年性皮肤皱纹和／或老年性皮肤萎缩组合物的效果大大地降低的方式进行掺合的能力。

本发明的洁肤组合物最好含约 0.1% 至约 20%、优选为约 1% 至约 5% 的活性化合物和约 1% 至 90%、更优选为约 1% 至约 10% 的化妆品用合格的表面活性剂。

洁肤组合物的物理形态并不是关键性的。例如可将组合物配制成化妆膏、液体、软膏、奶油冻状物、或衬垫。

本发明组合物的表面活性剂选自阴离子型、非离子型、两性离子

的、两性 (amphoteric) 和两性 (ampholytic) 表面活性剂、以及这些表面活性剂的混合物。上述表面活性剂对洗涤剂领域的技术人员说是熟知的。

本发明的清洁组合物可随意地含在现有技术中已确定量的洁肤组合物中惯用的材料。

调节哺乳动物皮肤的皱纹和／或皮肤萎缩

活性组分的量和治疗次数根据治疗对象中已存的皱纹和皮肤萎缩的程度、进一步皱纹形成和／或萎缩的速率、以及所希望的调节程度的不同而有很大的变化。施用于皮肤的优选组合物是经过该组合物的安全和有效量的慢性局部施用来调节哺乳动物皮肤的皱纹和／或萎缩。局部使用的皮肤的活性化合物的量和次数根据不同人的需要可能有很大的变化，但作为一个例子建议局部使用从约每周 1 次至约每天 10 次、优选为约每周 2 次至约每天 4 次、更优选为约每周 3 次至约每天 3 次、最优选为每天约 1 或 2 次。局部应用的组合物包含约 0.01 % 至约 50%、优选为约 0.1 % 至约 20%、更优选为约 1 % 至约 5 % 的活性化合物。通过“慢性”应用，此处意指局部应用时间可以是治疗对象的一生，优选为至少约三周、更优选为约 3 个月至约 20 年、再更优选为约 6 个月至约 10 年、特别是约 1 年至约 5 年，由此导致调节哺乳动物的皮肤的皱纹和／或萎缩。

本发明的组合物涉及同时将安全和有效量的活性化合物以及安全和有效量的一种或多种的防晒剂、消炎剂、维生素、抗氧剂／游离基清除剂、螯合剂、类视色素、N-乙酰基-L-半胱氨酸衍生物、皮肤保护剂和／或苯并呋喃衍生物一起施加到皮肤上。按此处所用，“同时施用”或“同时地”意指在大致相同的时间将这些剂施加到相同

部位的皮肤上。虽然这可以通过分别将这些剂施用到皮肤来实现，但是最好将包含掺混好所有的所需剂的组合物施加到皮肤上。被施加的防晒剂的量通常为约 0.02 - 1.0 毫克/厘米² 皮肤。被施加的消炎剂的量通常为约 0.005 - 约 0.5 毫克、优选为约 0.01 - 约 0.1 毫克/厘米² 皮肤。被施加的抗氧剂/游离基清除剂的量通常为约 0.001 - 约 1.0 毫克、优选为约 0.05 - 约 0.5 毫克/厘米² 皮肤。被施加的螯合剂的量通常为约 0.001 - 约 1.0 毫克、优选为约 0.01 - 约 0.5 毫克、更优选为约 0.05 - 约 0.1 毫克/厘米² 皮肤。被施加的类视色素的量通常为约 0.00001 - 约 0.02 毫克/厘米² 皮肤、优选为约 0.001 - 约 0.01 毫克/厘米² 皮肤。被施加的苯并呋喃衍生物的量通常为每次约 0.001 - 约 1.0 毫克/厘米² 皮肤、优选为每次约 0.01 - 0.5 毫克/厘米² 皮肤。被施加的活性化合物的量通常为每次约 0.001 - 约 1.0 毫克/厘米² 皮肤、优选为每次约 0.01 - 约 0.5 毫克/厘米² 皮肤，更优选为每次约 0.05 - 约 0.25 毫克/厘米² 皮肤。

下面的实施例进一步描述和说明属于本发明范围内的各优选实施方案。所提供的实施例完全是为了说明目的，而不能被认为是对本发明的限制，因为在不违背本发明的精神和范围前提下可以对它作出许多的改变。

实施例 1

本发明的衬垫按下列组分制得：

衬垫复合材料	重量 %
基片 A	
纤维素基无纺布 ¹	100.0

基片 B

聚酯(6旦尼尔) ²	45.0
聚丙烯腈丝(8旦尼尔) ³	15.0
苯乙烯-丁二烯树脂 ⁴	40.0
层压	
聚乙烯粉熔体 ⁵	100.0
活性组合物	重量 %
水杨酸	2.0
甲基可可酰基牛磺酸钠	3.0
C ₂ H ₅ OH (95%乙醇)	35.0
金银梅馏出物	5.0
季铵-22	1.0
薄荷醇	0.1
芦荟凝胶	0.5
香料	0.05
水	适量

1 得自 James River 的 Airtex Spec 382。

2 得自 Eastern Chemical Company。

3 得自 American Cyanamid。

4 得自 Reichold 的 Tylac 68-500 (苯乙烯与丁二烯之比为 80:20)。

5 得自 Quantum Chemical 的 microthene 粉末。

基片 A 的基重约为 55 克/码²、其层厚约为 35 密尔。基片 B

的基重约为 6.5 克 / 码²、其层厚约为 7.0 至 8.0 密尔。此二种材料通过一薄的聚乙烯粉末涂层到基片 A 并用红外线灯加热而层合在一起。然后基片 A 和 B 在夹辊 (hip roll) 一起加压和粘合。得到的无纺布厚度为约 9.0[±] 1.0 密尔。然后所得的材料被切成椭圆形 (5 厘米 × 7 厘米)。各活性组分被混合成溶液并用此溶液浸透衬垫复合材料。

此复合材料用于局部应用以调节皮肤皱纹和 / 或皮肤萎缩。此复合材料的用量以附着在皮肤上的活性化合物量为 2 毫克 / 厘米² 为宜。

实施例 II

本发明的衬垫按实施例 I 方法混合下列组成而制成：

衬垫复合材料	重量 %
基片 A	
纤维素基无纺布	100.0
基片 B	
聚醋 (6 旦尼尔)	45.0
聚丙烯腈丝 (8 旦尼尔)	15.0
苯乙烯 - 丁二烯树脂	40.0
层压	
聚乙烯粉末熔体	100.0
活性组合物	重量 %
水杨酸	2.0
C ₂ H ₅ OH (95% 乙醇)	35.0
甘油	2.0
芦荟凝胶	1.0

薄荷醇	0.05
三乙醇胺	0.7
香 料	0.15
水	适量

此复合材料被用于局部应用以调节皮肤皱纹和／或皮肤萎缩。此复合材料的用量以附着在皮肤上的活性化合物量为约 2 毫克／厘米² 为宜。

实施例 III

通过使用惯用的混合工艺混合以下各组分制备局部组合物：

活性组合物	重 量 %
水 杨 酸	1.25
抗坏血酸	5.00
甲基可可酰基牛磺酸钠	1.5
C ₂ H ₅ OH (95% 乙醇)	45.0
金缕梅馏出物	5.0
季 烷 - 2 2	1.0
薄荷醇	0.05
香 料	0.05
水	41.15

此组合物用於应用以调节皮肤皱纹和／或皮肤萎缩。此组合物的用量以附着地皮肤上的活性化合物的量为约 2 毫克／厘米² 为宜。

实施例 IV

通过使用惯用的混合工艺混合以下各组分制备局部组合物。

成 份	重 量 %
水, 纯的	54.0
醇 SD 40	40.0
聚丙烯酰胺和 C ₁₃ - 14	
的异链烷烃和 Laureth-7 ¹	4.0
水 杨 酸	2.0

1 得自 Seppic Corporation 的 Sepigel。

水被添加到合适大小的容器中。在中速(300转/分)混合下将聚丙烯酰胺、异链烷烃和 Laureth-7加到水中。另将醇加入到容器并加盖。使用装有三片浆叶的螺旋浆的 Lightnin 混合器, 将水杨酸加到醇中并以低速(100转/分)混合直至全部的水杨酸被溶解为止。将醇缓慢地加入水相以形成凝胶。将制得的凝胶以中速混合直至均匀为止。

此组合物供局部应用以调节皮肤皱纹和/或皮肤萎缩。此组合物的用量以附着在皮肤上的活性化合物的量为约2毫克/厘米²为宜。

实施例 V

通过使用如实施例 IV 惯用的混合工艺混合下列各组分制备局部组合物。

组 分	重 量 %
水	适量
醇 SD 40	40.0

Salcare SC 92 ¹	3.0
水 杨 酸	2.0
薄荷醇	0.05
Na ₂ EDTA	0.05
甘 油	2.00

1 Salcare sc 92 为丙烯酰胺和阳离子丙烯酸酯的共聚物，得自
Allied Colloids。

此组合物供局部应用以调节皮肤皱纹和/或皮肤萎缩。此组合物
的用量以附着在皮肤上的活性化合物的量为约 2 毫克/厘米² 为宜。

No. : 1-----

Application Number : 92111816

GRANTED AS CN 1063627C

Publication Number : 1073859

Application Date : 92.11.25

Publication Date : 93.07.07

Title : Compositions for regulating skin wrinkles and/or
skin atrophy

Intl. Class. Nr. : A61K 7/48

Category Class. Nr. : 16D; 14B

Priority Data : US796,749 911125

Country & City Code: US

Applicant(s) Name : Richardson-Vicks, Inc.

Inventor(s) Name : Carlos Gabriel Linares; Darrell Gene Doughty; Roy
Lonnie Blank

Attorney & Agent : QI ZENGDU

Agency Code : 72001The Company Ltd. of the Chinese Patent
Agency (Hong Kong)

Agency Address : ()Zi Building 22, Yingjun Centre, No.23,
Gangwan Road, Hong Kong Wanzi

Legal Status : Granted patent

Finishing result : Rejected

Document Page(s) : 026

Amount of claim(s) : 011

Abstract : No abstract



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕申请号 92111816.3

〔51〕Int.Cl³

A61K 7/48

〔43〕公开日 1993年7月7日

〔22〕申请日 92.11.25

〔74〕专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 齐曾度

〔30〕优先权

〔32〕91.11.25 〔33〕US 〔31〕796,749

〔71〕申请人 理查森-维克斯有限公司

地址 美国康涅狄格州

〔72〕发明人 R. L. 布兰克 D. G. 道蒂
C. G. 林纳斯

说明书页数: 26 财图页数:

〔54〕发明名称 调节皮肤皱纹和/或皮肤萎缩的组合物

〔57〕摘要

本发明涉及一种调节哺乳动物皮肤皱纹萎缩的组合物, 它包括用安全和有效量的水杨酸和/或另外的活性化合物治疗皮肤。

04^

权 利 要 求 书

1、一种调节哺乳动物皮肤皱纹和萎缩用的化妆品组合物，其特征在于它包括：

(a) 安全和有效的水杨酸；

(b) 选自安全和有效量的防晒剂、消炎剂、维生素、抗氧剂、聚合剂、类视色素、苯并呋喃衍生物、N-乙酰基-L-半胱氨酸衍生物和护肤剂、它们的衍生物及其混合物的另外的活性剂；和

(C) 化妆品用合格的载体。

2、权利要求1的化妆品组合物，其中组合物包括约0.01%至约5.0%的水杨酸。

3、权利要求2的化妆品组合物，其中组合物包括约0.1%至约2.0%的水杨酸。

4、权利要求2的化妆品组合物，其中化妆品用合格的载体是一种局部的载体。

5、权利要求4的化妆品组合物，其中局部用载体包括：

(a) 约1.0%重量至约6.0%重量的C₂H₅OH或C₃H₇OH；

(b) 约3.0%重量至约8.0%重量的水；和

(c) 约0.2% (重量)至约5.0% (重量)的甲基可可酰基牛磺酸钠或甲基油酰牛磺酸钠；组合物的PH值为约2至约3.5。

6、权利要求5的化妆品组合物，其中组合物另外包括安全和有效量的防晒剂。

7、权利要求6的化妆品组合物，其中所述的防晒剂选自2-乙

基己基-对甲氨基肉桂酸酯、丁基甲氨基二苯甲酰基甲烷、2-羟基-4-甲氨基二苯甲酮、辛基二甲基对氨基苯甲酸以及它们的混合物。

8、权利要求5的化妆品组合物，其中所述的消炎剂选自氢化可的松、羟基去炎松、 α -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯氟美松、羟泼尼缩松、脱氧米松、醋酸脱氧皮质酮、地塞米松、去氯松、二醋酸双氯拉松、戊酸双氯可龙、氟肾上腺酮、氟氯缩松、氟氢可的松、戊酸氟米松、fluosinolone 丙酮化合物、氟氢松醋酸酯、氟可丁丁基醋、氟可龙、醋酸氟泼尼定、氢氯缩松、哈西缩松、醋酸氢可的松、丁酸氢可的松、甲泼尼龙、曲安缩松、可的松、可托多松、氟丙酮化合物（flucetonide）、氟氢化可的松、二醋酸二对氟苯乙酮、氟氢缩松丙酮化合物、甲羟松、安西法尔、安西非特、倍他米松及其余量的醋、氟泼尼松、醋酸氟泼尼松、氟可托龙、clescinolone、双氯松、双氟泼尼酮、氟氯缩松、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、氢化可的松戊酸酯、氢化可的松环戊基丙酸酯、氢可的松、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼龙、泼尼松、倍氯米松二丙酸酯、曲安西龙、吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康、CP-14304、阿司匹林、双水杨酸制剂的商品名、贝诺酯、三柳酸镁胆碱商品名、羧苯磺胺、二氟苯水杨酸、芬多沙、双氯芬酸、芳氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、伊索克酸、呋罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、氟环茚酸、吗庚乙酸、felbinac、甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸、尼氟灭酸、托灭酸、布洛芬、萘普生、苯噁洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、吡丙芬、氯味唑丙酸、吗丙嗪、双噁苯丙酸、味洛芬、硫噁洛芬、舒洛芬、帰氨苯丙酸、噻洛芬酸、保泰松、羟保松、非泼拉酮、阿扎

丙酮、和三甲保泰松及它们的混合物。

9、权利要求5的化妆品组合物，其中所述的抗氧剂或游离基清除剂选自抗坏血酸、生育酚、丁基化羟基苯甲酸、6-羟基-2,5,7,8-四甲基苯并二氢吡喃-2-羧酸、棓酸、尿酸、山梨酸、N,N-二乙基羟胺、氨基脲、巯基化合物、和二羟基富马酸、它们的衍生物及其混合物。

10、权利要求5的化妆品组合物，其中所述的类视色素选自全反式视网膜酸和13-顺式-视网膜酸和它们的混合物。

11、权利要求5的化妆品组合物，其中所述的护肤剂选自尿囊素、氢氧化铝凝胶、碱式硝酸镁、硼酸、锌膏、可可脂、玉米淀粉、二甲硅油、甘油、白陶土、活酵母细胞衍生物、凡士林、鲨鱼肝油、碳酸氢钠、硫、单宁酸、白凡士林、乙酸锌、碳酸锌和氧化锌以及它们的混合物。

说 明 书

调节皮肤皱纹和 / 或皮肤萎缩的组合物

本发明涉及皮肤的抗衰老领域。特别是，本发明涉及用於消除和防止哺乳类动物皮肤皱纹的新颖组合物。

皮肤易遭受许多外部（环境的）因素和内部（慢性老化的）因素损害。最常见的外部因素是受紫外线辐射。不管是外部的或是内部的，损害的结果是形成皮肤皱纹。对许多人来说，皮肤皱纹是青春期业已消失的征像。因此，消除皱纹在有青春意识社会中成为日益新兴的行业。治疗涉及从化妆用霜和润湿剂到各种美容手术。

慢性老化导致皮肤变薄和一般性退化。随着皮肤自然衰老，供给皮肤的细胞和血管减少。同时还使真皮——表皮接合部位变平而引起对这种结合部位更弱的力学抗性。结果，老年人在受到机械性外伤或疾病过程时更敏感形成疤痕 [参见 Oikarinen, (1990) "The Aging of Skin: Chronoaging Versus Photoaging", Photodermatol. Photoimmunol. Photomed., Vol., 7, PP 3-4]。

已经知道使用水杨酸来治疗粉刺，例如见 Thaman 等人的 1990 年 1 月 2 日颁布的美国专利 4891227 和 4891228 所公开的，被引入本文。此外，水杨酸还被用来除去疣子、鸡眼和胼胝；治疗牛皮癣、脂溢性皮炎和头皮屑；以及癣菌病感染的局部治疗。在 Physician's Desk Reference (第 45 版, 1991, 323 页) 中可发现商业上可购得的含水杨酸制品的一览表。然而，这些现有技术使用水杨酸一般包括在短时期内使用大剂量酸进行治疗 (即，剂量足以引起大的刺激并且通常引起脱皮)，以便实现具体条件的治疗或治愈，例如去掉粉刺，

这与通常衰老皮肤的持久治疗是相反的。

本发明的目的是提供调节哺乳类动物皮肤皱纹和／或其萎缩用的组合物，该组合物包含安全和有效量的抗皱／抗萎缩剂。

本发明涉及调节哺乳类动物皮肤皱纹和／或其萎缩用的组合物，该组合物包含安全和有效量的水杨酸与另外一种选自安全和有效量的防晒剂、消炎剂、维生素、抗氧化剂、聚合剂、类视色素、苯并呋喃衍生物、N-乙酰基-L-半胱氨酸衍生物和皮肤保护剂、它们的衍生物及其混合物的活性剂。

此中所用的全部百分比和比率均以重量计，并且所有的测量均在25°C进行，除非另有说明外。

如此中所用，“烃基”指未取代的含碳链，它可以是直链、支链或环状，优选为直链或支链，更优选为直链；饱和的，单不饱和的（即，在链中有一双键或三键），或多不饱和的（即，在链中有二个或多个双键；二个或多个三键；一个或多个双键和一个或多个叁键），优选为饱和的。

如此中所用，“局部敷用”意指直接敷涂或喷洒在外皮上。

如此中所用，“药物用合着的”意指此术语所说的药品、药剂或惰性成份均适用于与人和低等动物的组织接触而无不适当的毒性、不相容性、不稳定性、刺激性、过敏反应等等，它们与合理的好处／危险比是相当的。

如此中所用，“调节皱纹”意指防止、延缓、抑制、或逆转哺乳类动物皮肤的皱纹形成过程。

如此中所用，“皮肤萎缩”意指皮肤的变薄和／或一般性退化，其特征通常为胶原质和／或弹性蛋白的减少和成纤维细胞在数量、大小和折合潜力方面的下降。皮肤萎缩是老龄化的自然结果。皮肤萎缩

通常也是由于用皮质甾类治疗引起的一种不希望出现的副反应。

如此中所用，“调节皮肤萎缩”意指防止、延缓、抑制、或逆转哺乳动物皮肤的萎缩过程。

如此中所用，“安全和有效量”意指在按照安全可靠的药物看法范围内，化合物或组合物的用量要足以大大导致使被治疗的病况确实减轻，而又低到足以避免严重副作用（在合理的收益／危险比下）的程度。化合物或组合物的安全和有效量是随被治疗的具体疾病、被治疗病人的年令和身体情况、病情的严重性、治疗的持续性、并存治疗的性质、所使用的具体的化合物和组合物、所使用的具体的药物用合格的载体、以及属于主治医生的知识和经验范围之内的种种因素而变的。

如此处所用，“长期治疗”意指在治疗对象一生中的一段长时期内用活性剂连续地治疗，优选为至少约三周、更优选为约三个月至约二十年、更优选是约六个月至约 10 年，特别是约一年至约五年。

如此处所用，除非另有规定所有的百分比均以重量计。

水杨酸活性化合物

水杨酸活性组分可为水杨酸本身、水杨酸衍生物和水杨酸与下述其他活性成份的结合。最优选的为水杨酸的水醇溶液。

水杨酸是一种公知的活性组分并且在属于 Damani 等人（转让给 Alcon Laboratories）的 1985 年 4 月 30 日颁布的美国专利 4514385 中被一般地描述。

水杨酸活性物的优选的局部使用的载体包括作为活性抗粉刺成份的水杨酸与特定的阴离子表面活性剂组分的 PH 为 2 - 4 的水醇溶液。更优选的这种活性物是 PH 值为 2 至 4 并含有约 0.2 - 约 5.0 % (重量)

的水杨酸和约 0.2 - 约 5.0 % 重量的作为阴离子表面活性剂组分的甲基可可酰基牛磺酸钠 (Sodium methyl cocoyl taurate) 和 / 或甲基油酰基牛磺酸钠 (Sodium methyl oleoyl taurate) 的稳定的水醇组合物。一般说来，为了提供和使组合物保持 P H 值约为 2.0 - 4.0 还应含有足够量的化妆用合格的碱组分 (即，碱化剂)。

作为水醇溶剂的醇组分，优选为约 10 - 60 % 重量的乙醇 (按总的 C₂ H₅ OH 含量计)，虽然相同量的异丙醇也可以被有利地使用。还需要约 30 - 约 80 % 重量的水作为水醇溶剂的水组分。

此活性组合物的阴离子表面活性剂组分，即牛磺酸盐表面活性剂组分，特别指甲基可可酰基牛磺酸钠和甲基油酰基牛磺酸钠，它们二者很容易从各供应商购得，见 The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association (CTFA) Cosmetic Ingredient Dictionary, 第三版，1982，第 286-287 页)。

尽管优选使用牛磺酸盐表面活性剂作为活性组合物的专用表面活性剂，但是可以包括其他的表面活性剂，非离子型优于阴离子型，因为前者对皮肤相对说来无刺激性。对皮肤刺激性最大的阳离子型表面活性剂很少被选用，因为在主题组合物低的酸性 P H 值下它们特别易于被水解。

优选的活性组分的 P H 值 (从约 2 至约 3.5) 可以通过使用合适的化妆用合格的一元的或二元的缓冲体系来达到。在大多数情况，水杨酸的水醇溶液的总的 P H 值略低于或处于上述范围的下限，并且均要求将 P H 调整到上述范围的所需的较高值，这可以通过加入为此目的而通常用于化妆品配方的碱性添加剂来实现。虽然碳酸钠是优选的，但其他适用的碱化剂有碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙醇胺

等。如果认为必须将 P H 值改变或调整到低值的话，可以使用合适的化妆用合格的酸化剂诸如柠檬酸。

组合的活性物 (Combination Actives)

A 、 防晒剂和太阳障 (Sunblocks)

受紫外光照射而引起皮肤皱纹之最佳调节可以通过使用本发明的水杨酸活性物与防晒剂或太阳障的结合来达到。有用的太阳障包括，例如，氧化锌和二氧化钛。

光损害是皮肤皱纹的主要原因。因此，为了防止皱纹，活性化合物与 U V A 和／或 U V B 防晒剂的结合是最理想的。在本发明组合物中的防晒剂内含物提供对严重的 U V 损害的直接保护。因而，防晒剂防止由 U V 辐射引起的进一步的皱纹形成，同时活性化合物调节现存的皱纹和皮肤萎缩。

各种各样的惯用的防晒剂 均适用于与活性化合物的结合。

Segarin 等人的 *Cosmetics Science and Technology* 第八章第 189 页以下各页公开许多适用的防晒剂。特别适用的防晒剂包括，例如，对氨基苯甲酸，它的盐和衍生物（乙基、异丁基、甘油基酯；对二甲基氨基苯甲酸）；氨基酸酯（即，邻氨基苯甲酸酯；甲基、苯基、苄基、苯乙基、里哪基、萜品基、以及环己烯基酯）；水杨酸酯（戊基、苯基、苄基、苯基、甘油基、以及二丙二醇酯）；肉桂酸衍生物（甲基和苄基酯， α - 苯基肉桂腈；丁基肉桂酰基丙酮酸酯；二羟基肉桂酸衍生物（纖形酮、甲基纖形酮、甲基乙酰 - - 纖形酮）；三羟基肉桂酸衍生物（七叶亭、甲基七叶亭、瑞香素、和葡萄糖苷、七叶苷和瑞香苷）；烃类（二苯基丁二烯、芪）；二亚苄基丙酮和亚苄基乙酰苯；荼酚磷酸盐（2 - 荼酚 - 3，6 - 二磷酸和 2 - 荼酚 - 6，

8 - 二磷酸的钠盐)；二羟基 - 苯甲酸及其盐类；邻和对羟基二苯基二磷酸盐；香豆素衍生物 (7 - 羟基, 7 - 甲基, 3 - 苯基)；二唑类 (2 - 乙酰基 - 3 - 溴𫫇唑, 苯基苯并𫫇唑, 甲基苯并𫫇唑, 各种芳基苯并𫫇唑)；奎宁盐 (硫酸氢盐, 硫酸盐, 氯化物, 油酸盐和单宁酸盐)；喹啉衍生物 (8 - 羟基喹啉盐, 2 - 苯基喹啉)；羟基或甲氨基取代的二苯 (甲) 酮；尿酸和 Vilouric 酸；单宁酸及其衍生物 (例如六乙基单宁)；(丁基 Carbotol) (6 - 丙基胡椒基) 酰、氢醌；二苯甲酮 (羟苯, 碘异苯酮, 二羟苯酮, 苯并酮苯二酮, 2, 2', 4, 4' - 四羟基二苯甲酮, 2, 2' - 二羟基 - 4, 4' - 二甲氨基二苯甲酮, 辛苯酮)；4 - 异丙基二苯甲酰基甲烷；丁基甲氨基二苯甲酰基甲烷；氯基二苯基丙烯酸乙酯；以及 4 - 异丙基 - 双 - 苯甲酰基甲烷。

本发明组合物中有效的优选防晒剂是 2 - 乙基己基 - P - 甲氨基肉桂酸醋, 丁基甲氨基二苯甲酰基甲烷, 2 - 羟基 - 4 - 甲氨基二苯甲酮, 辛基二甲基对氨基苯甲酸以及它们的混合物。

可将安全与有效量的防晒剂用于本发明的组合物中。防晒剂必须与活性化合物相容。一般说来, 组合物可包括约 1 % 至约 20 %、优选为约 2 % 至约 10 % 的防晒剂。确切的量应按所选防晒剂和所需的防晒系数 (SPF) 的变化而变。

在本发明中特别有用的防晒剂还可见 Sabatelli 的美国专利申请第 054085 号 (申请日 1987 年 6 月 2 日) 和 Sabatelli 等人的美国专利申请第 054046 号 (申请日 1987 年 6 月 2 日)。此处公开的防晒剂在其每一个分子中具有二个明显不同的发色团部分, 它们显示出不同的紫外线吸收光谱。一个发色团部分主要吸收 U V B 范围的紫外

线，而另一个强烈地吸收 UVA 范围的紫外线。

还可以将一种附加剂添加到本发明组合物中以改善组合物的皮肤直接性，特别增强组合物的耐洗涤性或耐摩擦性。能提供上述好处的优选的附加剂是一种乙烯与丙烯酸的共聚物，包括这种共聚物的组合物被公开在 1987 年 5 月 5 日颁布的 Brock 的美国专利 4663157，此处作为参考文献将其引入。

B、消炎剂

在本发明的优选的调节皱纹和萎缩的组合物中，包括与活性化合物一起作为活性剂的消炎剂。包含物消炎剂增进组合物调节皱纹的优点。消炎剂在 UVA 辐照范围具有强烈的保护作用（虽然它还能提供某些 UVB 保护），由此防止了由于紫外线辐照引起的进一步的皱纹形成，与此同时活性化合物调节现存的皱纹和皮肤萎缩。因此这种组合提供广泛的保护。与主题有关的使用消炎剂能减轻由慢性紫外线辐照引起的皮肤光老化。（参见 1989 年 7 月 11 日颁布的 Bissett、Bush 和 Chatterjee 的美国专利 4847071 号和 1989 年 7 月 11 日颁布的、Bissett 和 Chatterjee 的美国专利 4847069 号。此处将它们引入供参考。）

本发明消炎剂的安全和有效量，优选为组合物的约 0.1% 至约 1.0%，更优选为组合物的约 0.5% 至约 5%。在组合物中使用的消炎剂的确切量应视所用的特定消炎剂的变化而变，因为这样的消炎剂在效力方面变化甚大。

甾族消炎剂包括，但并不限于此，皮质甾类诸如氢化可的松、羟基去炎松、 α -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯氟美松、羟泼尼松、去氧米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、去

氯松、二醋酸双氯拉松、戊酸双氯可龙、氟肾上腺酮、氟氯缩松丙酮化合物、氯氯可的松、戊酸氯米松、fluosinolone 丙酮化合物、氟氢松醋酸酯、氯可丁丁基醋、氯可龙、醋酸氯泼尼定、氟氯缩松、哈西缩松、醋酸氯可的松、丁酸氯可的松、甲泼尼龙、曲安缩松、可的松、可托多松、氯丙酮化合物 (flucetonide)、氯氢化可的松、二醋酸二对氯苯乙酮、氟氯缩松丙酮化合物、甲羟松、安西法尔、安西非特、倍他米松及其余量的醋、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氯可托龙、chescinolone、双氯松、双氯泼尼松、氟氯缩松、氯尼缩松、氯米龙、氯培龙、氯溴尼龙、氯化可的松戊酸酯、氢化可的松环戊基丙酸酯、氯可他酮、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼龙、泼尼松、倍氯米松二丙酸酯、曲安西龙、以及它们的混合物均可使用。用於本发明的优选的甾族消炎剂是氯化可的松。

用於本发明组合物的第二类消炎剂包括非甾族消炎剂。屬於此类的各种化合物對於熟悉的技术人员来说是熟知的。就非甾族消炎剂的化学结构、合成、副作用等等的详细公开材料而言，可参考标准教材，这些教材包括 Antiinflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K.D. Rainsford, Vol. I - III, CRC Press, Boca Raton, (1985) 和 Anti-inflammatory Agents. Chemistry and Pharmacology, I.R.A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974)。

对本发明组合物有用的特定非甾族消炎剂包括，但不限于此：

- 1) 昔康类 (oxicams)，例如吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康、以及 C P - 1 4 3 0 4；
- 2) 水杨酸盐类，例如阿斯匹林、disalcid、贝诺醋、trilisate、safapryna、羧苯磺胺、二氯苯水杨酸、以及芬

多沙；

- 3) 乙酸衍生物，诸如双氯芬酸、芬氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美汀、伊索克酸、呋罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、氯环茚酸、噁庚乙酸、以及 felbinac；
- 4) 灭酸酯类 (fenamates)，诸如甲灭酸、甲氯灭酸、氟灭酸、尼氟灭酸、以及托灭酸；
- 5) 丙酸衍生物，诸如布洛芬、萘普生、萘噁洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚洛芬、吡丙芬、氯哇哩丙酸、噁丙嗪、双吡苯丙酸、咪咯芬、硫噁洛芬、舒洛芬、烯氨基苯丙酸、以及噻洛芬酸；和
- 6) 吡哩类，诸如保泰松、羟保松、非泼拉酮、阿扎丙酮、以及三甲保泰松。

这些非甾族消炎剂的混合物以及它们的药物上合格的盐和酯也可被使用。例如，依托非那酯（一种氟灭酸衍生物）对本主题的应用特别有效。在非甾族消炎剂中，布洛芬、萘普生、氟灭酸、甲灭酸、甲氯灭酸、吡罗昔康和 felbinac 是优选的，而最优选的是布洛芬、萘普生和氟灭酸。

用於本发明的另一类消炎剂是 1987 年 11 月 24 日颁布的、Loemans 等人的美国专利第 4708966 号中公开的消炎剂。该专利公开一类包括特定取代的苯基化合物的非甾族消炎剂，特别是取代的 2, 6-二叔丁基酚衍生物。例如，选自 4-(4'-戊炔-3'-酮)-2, 6-二叔丁基酚、4-(5'-己炔酮基)-2, 6-二叔丁基酚、4-((S)-(—)-3'-甲基-5'-己炔酮基)-

2, 6 - 二叔丁基酚、4 - ((R) - (+) - 3' - 甲基 - 5' - 己炔基) - 2, 6 - 二叔丁基酚和4 - (3', 3' - 二甲氨基丙酰基) - 2, 6 - 二叔丁基酚的化合物在本发明中是有效的。

在本发明中有效的另外一类消炎剂是那些在美国专利第 4912248 号 (Mueller, 1990 年 3 月 27 日颁布) 中公开的消炎剂。该专利公开含特定的 2 - 萘基酚的化合物、尤其是萘普生醋和萘普索醋化合物的化合物及其非对映的混合物，它们具有二或更多个手性中心。

最后，就用於本发明的所谓“天然”消炎剂来说，例如有小烛树蜡、 α - 红没药醇、芦荟、Manjistha (由 Rubia 属植物，特别是由 Rubia Cordifolia 中提取) 和 Guggal (从 Commiphora 属植物，特别是 Commiphora Mukul 中提取) 可以被使用。

C、抗氧剂 / 游离基清除剂

在本发明的优选的调节皱纹和萎缩组合物中，抗氧剂 / 游离基清除剂作为一种活性剂与活性化合物一起被包含在其中。抗氧剂 / 游离基清除剂的包含增加组合物的调节皱纹效果。

可被添加到本发明组合物的抗氧剂 / 游离基清除剂的安全和有效量优选为组合物的约 8.1 % 至约 10 %、更优选为组合物的约 1 % 至约 5 %。

抗氧剂 / 游离基清除剂诸如抗坏血酸 (维生素 C) 及其盐、生育酚 (维生素 E)、生育酚山梨酸酯、生育酚的其他酯、丁基化羟苯甲酸及其盐、6 - 氰基 - 2, 5, 7, 8 - 四甲基苯并二氢吡喃 - 2 - 羧酸 (商业由 Trolox[®] 销售)、棓酸及其烷基醋 (特别是棓酸丙酯)、尿酸及其盐和烷基醋、山梨酸及其盐、脂肪酸的抗坏血酸酯、胺 (例如 N, N - 二乙基羟胺，氨基脲)、巯基化合物 (例如谷胱甘肽)、

二羟基富马酸及其盐均可被使用。

D、螯合剂

在本发明的优选的调节老年性皮肤皱纹和萎缩的组合物中，螯合剂作为一种活性剂而与活性化合物一起被包含於其中。如此中所用，“螯合剂”意指一种能通过形成配合物从体系中除去金属离子的活性剂，它是而致使金属离子不能容易地参与或催化化学反应。包含物螯合剂增加组合物调节皱纹的效果。

可被添加到本发明的组合物中的螯合剂的安全和有效量优选为组合物的约 0.1% 至约 10%，更优选为组合物的约 1% 至约 5%。

本发明组合物中有效的螯合剂被公开在申请日为 1988 年 10 月 4 日的，Bissett、Bush 和 Chatterjee 的美国专利申请第 251910 号中，此处引入该申请供参考。在本发明组合物中有效的优选的螯合剂是樟脑酰二肟及其衍生物，更优选的是对 -2- 樟脑酰二肟。

E、类视色素

在本发明的优选的调节老年性皮肤皱纹和萎缩的组合物中，类视色素、优选为视黄酸作为活性剂而与活性化合物一起被包括在其中。类视色素的包含增加组合物的调节皱纹效果。可被添加到本发明的组合物中的类视色素之安全和有效量优选为组合物的约 0.001% 至约 2%，更优选为组合物的约 0.01% 至约 1%。如此中所用，

“类视色素”包括所有的天然和／或合成的维生素 A 或类似维生素化合物的类似物（它们在皮肤中具有维生素 A 的生物活性）以及这些化合物的几何异构体和立体异构体，例如全反式视黄酸和 1,3-顺式-视黄酸。

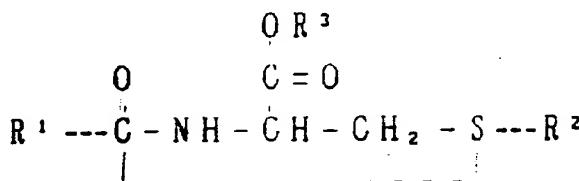
F、苯并呋喃衍生物

在本发明的优选的调节皮肤皱纹与萎缩的组合物中，苯并呋喃衍生物作为活性剂可与活性化合物一起被包含於其中。优选为amiodarone，苯并呋喃的包含增强组合物的调节皱纹的效果。

被添加到本发明的组合物中的苯并呋喃衍生物之安全和有效量，优选为组合物的约0.01%。至约20%、更优选为组合物的约0.1%至约10%。本发明中有效的苯并呋喃衍生物被公开在Chatterjee和Kapoor的申请日为1991年3月25日的美国专利申请第674628号中，此处引入该文献供参考。

G、N-乙酰基-L半胱氨酸衍生物

此中还优选使用具有以下结构



的化合物及其药物上合格的盐。

R¹为零或C₁-C₁₈烷基、优选为C₁-C₇烷基、更优选为C₁-C₃烷基、特别是C₁烷基。

R²选自零、-H、C₁-C₁₈烷基和-C-R⁴；优选为-H和C₁-C₁₈烷基，更优选为-H。在一实施方案中，R²优选为C₁-C₁₈烷基，更优选为C₁-C₇烷基，特别是C₁-C₃烷基，最优选为C₁烷基。

R³选自-H和C₁-C₁₈烷基，优选为-H。在一实施方案中，R³选为C₁-C₁₈烷基、特别是C₁-C₇烷基、更优选为C₁-

C_3 烷基、最佳为 C_1 烷基。

R^4 为 $C_1 - C_{18}$ 烷基；优选为 $C_1 - C_7$ 烷基；更优选为 $C_1 - C_3$ 烷基；特别优选为 C_1 烷基。

在另一实施方案中， R^1 和 R^2 二者均为零并与 R^1 和 R^2 相连的氨基碳和硫分别以共价键连接形成环。另外， R^1 和 R^2 二者可均不为零。

这种活性化合物的医药上合格的盐包括，但并不限于它的钠、钾、镁、钙、锂、铷、锶、铝、硼、硅和锌盐。

本发明组合物包括约 0.04% 至约 5.0% 的活性化合物、优选为约 0.1% 至约 2.0%、更优选为约 2% 至约 5%。

由锌和活性化合物可形成的锌配合物在本发明组合物中有效。

H. 护肤剂

在本发明的优选的调节皱纹和萎缩的组合物中，可将安全和有效量的护肤剂添加到本发明的组合物，护肤剂最好占组合物的约 0.001% 至约 2%、特别是占组合物的约 0.01% 至约 1%。有用的护肤剂被公开在联邦注册簿 (Federal Register) 第 48 卷第 32 号中，它包括尿囊素、氢氧化铝凝胶、碱式硝酸铋、硼酸、锌膏、可可脂、玉米淀粉、二甲硅油、甘油、白陶土、活酵母细胞衍生物、凡士林、鲨鱼肝油、碳酸氢钠、硫、单宁酸、白凡士林、乙酸锌、碳酸锌、氧化锌以及它们的混合物。

其他有效的组分包括激素诸如孕烯诺龙和雌激素。其他有效组分还有 α - 或 β - 羟酸或 α - 烯酸或及其衍生物，如在 Van Scott 等人的 1980 年 11 月 18 日颁布的美国专利 4234599 号中所公开的，此处将其引入供参考。

这一类有用的成员包括 α - 羟基丁酸、 α - 羟基异丁酸、 α - 羟基异己酸、 α - 羟基异戊酸、阿卓乳酸、 β - 羟基丁酸、 β - 苯基乳酸、 β - 苯基丙酮酸、柠檬酸乙基丙酮酸酯、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸 1, 4 - 内酯、葡萄糖、葡萄糖酸内酯、葡萄糖醛酸、葡萄糖醛酸内酯、羟基乙酸、丙酮酸异丙酯、乳酸、苹果酸；*amndelic acid*、丙酮酸甲酯、盐酸、丙酮酸、糖酸、糖酸 1, 4 - 内酯、酒石酸和丙醇二酸。

I、维生素

在本发明的组合物中还可包括各种维生素。例如，维生素 A、抗坏血酸、维生素 B、生物素、泛酸、维生素 D、维生素 E 以及它们的混合物和衍生物均可使用。

药物载体

在优选的实施方案中，使用包括活性化合物和药物上合格的载体的本发明局部药物组合物进行治疗。此处所用的术语“药物上合格的载体”意指一种或多种相容的固体或液体填料稀释剂或适于向人或低等动物施药的微胶囊材料。药物合格的载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性使其能适用于向被治疗的人或低等动物服用。载体的安全和有效量为组合物的约 5.0% 至约 99.99%、优选为约 99.9% 至约 8.0%、更优选为约 9.8% 至约 9.5%。

载体配方的改变将导致形成各种属于本发明范围的产品。

本发明的有关局部药物组合物可被制成各种各样类型的产品。它们包括，但不限于溶液、洗液乳剂、beach 产品、凝胶、棒、喷雾药物、衬垫、油膏、软膏、奶油冻状物以及化妆品。这些产品类型可包括各类载体体系，这些体系包括，但并不限于溶液、乳液、凝胶和固

体。

本发明的局部药物组合物通常被配制成为包括药物上合格的水性或有机溶剂的溶液。术语“药物上合格的水性溶剂”和“药物上合格的有机溶剂”指具有在其中分散和溶解活性化合物并具有合格的安全性（例如，刺激和过敏性）的溶剂。水是一种典型的水性溶剂。适用的有机溶剂的例子包括：丙二醇、丁二醇、聚乙二醇（200—600）、聚丙二醇（425—2025）、甘油、1，2，4—丁三醇、山梨醇、1，2，6—己三醇、乙醇、异丙醇、丁二醇、以及它们的混合物。最好这些溶液含约0.01%至约50%的活性化合物、更优选的为含约0.1%至约20%的活性化合物；和含约1%至约80%的合格的水性或有机溶剂、更优选的为约1%至约40%的水性或有机溶剂。

如果本发明的局部的药物组合物被配制成为气雾剂并以喷雾形式施加到皮肤的话，在溶液组合物中添加有推进剂。对本发明有用的推进剂的详细公开资料可见 Sagarin 的 *Cosmetics Science and Technology* 第2版，第2卷443—465页（1972）。

本发明的有关的药物组合物可被配制成为包含润肤剂的溶液。按这种方法配制的组合物例子是含防晒剂的产品。最好，这样的组合物含有约0.1%至约50%的活性化合物和约2%至约50%的与局部药物上合格的润肤剂。

按此中所用，“润肤剂”指被用来防止或减轻干燥和保护皮肤的材料。多种多样的适用的润肤剂均已公知并且可在此中使用。此中引入供参考的 Sagarin 的 *Cosmetics. Science and Technology* 第二版，第1卷32—43页（1972）中包括适用材料的许多例子。

可由溶液载体系制威洗剂。洗剂优选包含约 0.1 % 至约 20 %、更优选为约 1 % 至约 5 % 的活性化合物；约 1 % 至约 20 %、更优选为约 5 % 至约 10 % 的润肤剂；和约 50 % 至约 90 %、更优选为约 60 % 至约 80 % 的水。

可由溶液载体系配制威的另一种类型产品是乳剂。本发明的乳剂优选包含约 0.1 % 至约 20 %、更优选为约 1 % 至约 5 % 的活性化合物；约 5 % 至约 50 %、更优选为约 10 % 至约 20 % 的润肤剂；和约 45 % 至约 85 %、更优选为约 50 % 至约 75 % 的水。

由溶液载体系可配制威的还有一种类型的产品是软膏。软膏可包含作为单纯基本组分的动、植物油或半固态的烃类（油质）。软膏还可包含吸收性软膏基本组分，它们吸收水面形成乳液。软膏载体也可是水溶性的。软膏还可包括约 2 % 至约 10 % 的润肤剂加上约 0.1 % 至 20 % 的增稠剂。此处有用的增稠剂的更详细的公开材料可见 Segarin 的 *Cosmetics. Science and Technology* 第 2 版第 1 卷第 72-73 页 (1972)。

如果载体被配制为乳液，载体体系包含约 1 % 至约 10 %、优选为约 2 % 至约 5 % 的乳化剂。乳化剂可以是非离子型、阴离子型或阳离子型。适用的乳化剂被公开在例如 Dickert 等人的 1973 年 8 月 28 日颁布的美国专利 3755560；Dixon 等人的 1983 年 1 月 20 日颁布的美国专利 4421769；和 Mc Cutcheon 的 *Detergents and Emulsifiers* 北美版第 317-324 页 (1986) 中，在此引入这些材料供参考。优选的乳化剂为阴子型或非离子型，虽然其他类型也可以使用。

洗剂和软膏可被配制威乳液和溶液。这样的洗剂优选包含约 0.1

%至约 20%、更优选为约 1%至约 5%的活性化合物；约 1%至约 20%、更优选为约 5%至约 10%的润肤剂；约 25%至约 75%、优选为约 45%至约 95%的水；和约 0.1%至约 10%、优选为约 0.5%至约 5%的乳化剂。这样的软膏最好包括约 0.1%至约 20%、优选为约 1%至约 5%的活性化合物；约 1%至约 20%、优选为约 5%至约 10%的润肤剂；约 20%至约 80%、优选为约 30%至约 70%的水；和约 1%至约 10%、优选为约 2%至约 5%的乳化剂。

水包油型和油包水型的简单的乳液护肤制剂，例如洗剂和软膏在化妆品工艺中是众所周知的，并且在本发明中是有用的。

多相的乳液组合物，诸如在此处作为参考文献而被引入的、Fakuda 等人的美国专利 4254105（颁布日 1981 年 3 月 3 日）中所公开的水包油包水型乳液组合物在本发明也是有用的。一般说来，这样单相的或多相的乳液含有作为基本成分的水、润肤剂和乳化剂。

包含如在 Figueroa 的 1990 年 10 月 2 日颁布的美国专利 4960764 中公开的硅氧烷包水包油型液体乳液组合物的三重乳液载体体系在本明中也是有用的。优选的是此三重乳液载体体系可与约 0.1%至约 20%、更优选为约 1%至约 5%的活性化合物相结合而产生本发明局部用药物组合物。

在本发明局部用药物组合物中有用的另一种乳液载体体系是微乳化载体体系。这样的体系包含约 9%至约 15%的角鲨烷；约 25%至约 40%的硅油；约 8%至约 20%的脂肪醇；约 15%至约 30%的聚氧乙烯脱水山梨糖醇单脂肪酸（可以商品名 Tweens 购得）或其他非离子型乳化剂；和约 7%至约 20%的水。此载体体系最好与

约 1 % 至约 5 % 的活性化合物相结合。

如果本发明局部用药物组合物被配制为凝胶或化妆棒的话，将如上所述的适量的增稠剂添加到教育或洗剂配方中。

本发明局部用药物组合物也可被配制成美容用产品诸如粉底霜。

本发明局部用药物组合物也可被配制成药用衬垫。这种衬垫的合适实例被充分公开在 Thanau 等人的美国专利 4891227 和 4891228 (二者均在 1990 年 1 月 2 日颁布) 中，此处作为参考文献将它们引入。

除了上面提到的各组分外，本发明局部用药物组合物还可含有现有技术的有关组合物中已确定用量的惯用的另外的油溶性材料和／或水溶性材料。

在本发明的组合物还可存在各种水溶性材料。它们包括湿润剂、蛋白质和多肽、防腐剂和碱化剂。此处的局部组合物可以含有惯用的化妆品辅助剂，诸如染料、遮光剂 (例如二氧化钛)、颜料和香料。

本发明的局部药物组合物还可包括安全和有效量的渗透增强剂。渗透增强剂的优选量为组合物的约 1 % 至约 5 %。另一种对本发明有用的渗透增强剂是牌号 C T F A 的非离子聚合物：聚丙烯酰胺和异链烷烃和 laureth-7 (可从 Seppic 公司以 Sepigel 购得)。还有有效的是聚氯 - 3 2 和被称为 Sal Care SC92 的矿物油 (可由 Allied Colloids, Suffolk, VA 购得)。这是一类阳离子聚合物，在 1986 年 12 月 9 日颁布的 Glover 等人的美国专利 4628078 和 1986 年 7 月 8 日颁布的 Flesher 等人的美国专利 4599379 对它们有一般性介绍，上二篇专利在此引入供参考。

有效的渗透增强剂的例子尤其被公开在 1985 年 8 月 27 日颁布

的 Cooper 的美国专利 4537776；1985 年 11 月 12 日颁布的 Cooper 等人的美国专利 4552872；1985 年 12 月 10 日颁布的 Cooper 的美国专利 4557934；1978 年 12 月 19 日颁布的 Smith 的美国专利 4130667；1976 年 11 月 2 日颁布的 Rhaadhyaksha 的美国专利 3989816；1977 年 4 月 21 日颁布的 Digiulio 的美国专利 4017641；和 1982 年 1 月 13 日公开的 Coopr 等人的欧洲专利申请 0043738 号中。

其他惯用的护肤产品添加剂也可被包含在本发明的组合物中。例如，胶原蛋白、透明质酸、弹性蛋白、水解产物、櫻草油、西蒙得木油、表皮增长因素 (epidermal growth factor)、大豆皂甙 (Soybean saponins)、粘多糖、以及它们的混合物也可被使用。

清洁组合物

除了活性化合物外，本发明的洁肤组合物包含化妆品用合格的表面活性剂。术语“化妆品用合格的表面活性剂”指一种不仅是有效的洁肤剂而且能在无不适当的毒性、刺激性、过敏性等等的条件下使用的表面活性剂。此外，表面活性剂必须具备与活性化合物以不致相互作用造成调节老年性皮肤皱纹和／或老年性皮肤萎缩组合物的效果大大地降低的方式进行掺合的能力。

本发明的洁肤组合物最好含约 0.1% 至约 20%、优选为约 1% 至约 5% 的活性化合物和约 1% 至 90%、更优选为约 1% 至约 10% 的化妆品用合格的表面活性剂。

洁肤组合物的物理形态并不是关键性的。例如可将组合物配制成为化妆棒、液体、软膏、奶油冻状物、或衬垫。

本发明组合物的表面活性剂选自阴离子型、非离子型、两性离子

的、两性 (amphoteric) 和两性 (ampholytic) 表面活性剂、以及这些表面活性剂的混合物。上述表面活性剂对洗涤剂领域的技术人员说是熟知的。

本发明的清洁组合物可随意地含在现有技术中已确定量的护肤组合物中使用的材料。

调节哺乳动物皮肤的皱纹和／或皮肤萎缩

活性组分的量和治疗次数根据治疗对象中已存的皱纹和皮肤萎缩的程度、进一步皱纹形成和／或萎缩的速率、以及所希望的调节程度的不同而有很大的变化。适用于皮肤的优选组合物是经过该组合物的安全和有效量的慢性局部施用用来调节哺乳动物皮肤的皱纹和／或萎缩。局部使用的皮肤的活性化合物的量和次数根据不同人的需要可能有很大的变化，但作为一个例子建议局部使用从约每周 1 次至约每天 10 次、优选为约每周 2 次至约每天 4 次、更优选为约每周 3 次至约每天 3 次、最优选为每天约 1 或 2 次。局部应用的组合物包含约 0.01 % 至约 50%、优选为约 0.1 % 至约 20%、更优选为约 1 % 至约 5 % 的活性化合物。通过“慢性”应用，此处意指局部应用时间可以是治疗对象的一生，优选为至少约三周、更优选为约 3 个月至约 20 年、再更优选为约 6 个月至约 10 年、特别是约 1 年至约 5 年，由此导致调节哺乳动物的皮肤的皱纹和／或萎缩。

本发明的组合物涉及同时将安全和有效量的活性化合物以及安全和有效量的一种或多种的防晒剂、消炎剂、维生素、抗氧化剂／游离基清除剂、聚合剂、类视色素、N-乙酰基-L-半胱氨酸衍生物、皮肤保护剂和／或苯并呋喃衍生物一起施加到皮肤上。按此处所用，“同时施用”或“同时地”意指在大致相同的时间将这些剂施加到相同

部位的皮肤上。虽然这可以通过分别将这些剂施用到皮肤来实现，但是最好将包含掺混好所有的所需剂的组合物施加到皮肤上。被施加的防晒剂的量通常为约 0.02 - 1.0 毫克 / 厘米² 皮肤。被施加的消炎剂的量通常为约 0.005 - 约 0.5 毫克、优选为约 0.01 - 约 0.1 毫克 / 厘米² 皮肤。被施加的抗氧剂 / 游离基清除剂的量通常为约 0.001 - 约 1.0 毫克、优选为约 0.05 - 约 0.5 毫克 / 厘米² 皮肤。被施加的螯合剂的量通常为约 0.001 - 约 1.0 毫克、优选为约 0.01 - 约 0.5 毫克、更优选为约 0.05 - 约 0.1 毫克 / 厘米² 皮肤。被施加的类视色素的量通常为约 0.0001 - 约 0.02 毫克 / 厘米² 皮肤、优选为约 0.001 - 约 0.01 毫克 / 厘米² 皮肤。被施加的苯并呋喃衍生物的量通常为每次约 0.001 - 约 1.0 毫克 / 厘米² 皮肤、优选为每次约 0.01 - 0.5 毫克 / 厘米² 皮肤。被施加的活性化合物的量通常为每次约 0.001 - 约 1.0 毫克 / 厘米² 皮肤、优选为每次约 0.01 - 约 0.5 毫克 / 厘米² 皮肤，更优选为每次约 0.05 - 约 0.25 毫克 / 厘米² 皮肤。

下面的实施例进一步描述和说明属于本发明范围内的各优选实施方案。所提供的实施例完全是为了说明目的，而不能被认为是对本发明的限制，因为在不违背本发明的精神和范围前提下可以对它作出许多的改变。

实施例 1

本发明的衬垫按下列组分制成：

衬垫复合材料	重量 %
<u>基片 A</u>	
纤维素基无纺布 ¹	100.0

基片 B

聚醋(6旦尼尔) ²	45.0
聚丙烯酰丝(8旦尼尔) ³	15.0
苯乙烯-丁二烯树脂 ⁴	40.0
<u>层 压</u>	
聚乙烯粉熔体 ⁵	100.0
<u>活性组合物</u>	
水 杨 酸	2.0
甲基可可酰基牛磺酸钠	3.0
C ₂ H ₅ OH (95%乙醇)	35.0
金缕梅馏出物	5.0
季铵-22	1.0
薄荷醇	0.1
芦荟凝胶	0.5
香 料	0.05
水	适量

1 得自 James River 的 Airtex Spec 382。

2 得自 Eastern Chemical Company。

3 得自 American Cyanamid。

4 得自 Reichold 的 Tylac 68-500 (苯乙烯与丁二烯之比为 80 : 20)。

5 得自 Quantum Chemical 的 Acrylonec 粉末。

基片 A 的基重约为 5.5 克/码²，其层厚约为 3.5 密尔。基片 B

的基重约为 65 克 / 码²、其层厚约为 70 至 80 密尔。此二种材料通过一薄的聚乙烯粉末涂层到基片 A 并用红外线灯加热而层合在一起。然后基片 A 和 B 在夹辊 (hip roll) 一起加压和粘合。得到的无纺布厚度为约 90 - 100 密尔。然后所得的材料被切成椭圆形 (5 厘米 x 7 厘米)。各活性组分被混合成溶液并用此溶液浸透衬垫复合材料。

此复合材料用于局部应用以调节皮肤皱纹和 / 或皮肤萎缩。此复合材料的用量以附着在皮肤上的活性化合物量为 2 毫克 / 厘米² 为宜。

实施例 II

本发明的衬垫按实施例 I 方法混合下列组成而制成：

衬垫复合材料	重量 %
基片 A	
纤维素基无纺布	100.0
基片 B	
聚酯 (6 旦尼尔)	45.0
聚丙烯腈丝 (8 旦尼尔)	15.0
苯乙烯 - 丁二烯树脂	40.0
层压	
聚乙烯粉末熔体	100.0
活性组合物	重量 %
水杨酸	2.0
C ₂ H ₅ OH (95% 乙醇)	35.0
甘油	2.0
芦荟凝胶	1.0

薄荷醇	0.05
三乙醇胺	0.7
香 料	0.15
水	适量

此复合材料被用于局部应用以调节皮肤皱纹和／或皮肤萎缩。此复合材料的用量以附着在皮肤上的活性化合物量为约 2 毫克／厘米² 为宜。

实施例Ⅲ

通过使用惯用的混合工艺混合以下各组分制备局部组合物：

活性组合物	重 量 %
水 杨 酸	1.25
抗坏血酸	5.00
甲基可可酰基牛磺酸钠	1.5
C ₂ H ₅ OH (95% 乙醇)	45.0
金缕梅馏出物	5.0
季 银 - 2 2	1.0
薄荷醇	0.05
香 料	0.05
水	4.15

此组合物用於应用以调节皮肤皱纹和／或皮肤萎缩。此组合物的用量以附着在皮肤上的活性化合物的量为约 2 毫克／厘米² 为宜。

实施例IV

通过使用惯用的混合工艺混合以下各组分制备局部组合物。

成 份	重 量 %
水, 纯的	54.0
醇 SD 40	40.0
聚丙烯酰胺和 C ₁₃ - ₁₄	
的异链烷烃和 Laureth-7 ¹	4.0
水 杨 酸	2.0

1 得自 Seppic Corporation 的 Sepigel₁。

水被添加到合适大小的容器中。在中速 (300 转/分) 混合下将聚丙烯酰胺、异链烷烃和 Laureth-7 加到水中。另将醇加入到容器并加盖。使用装有三片聚叶的螺旋桨的 Lightnin² 混合器, 将水杨酸加到醇中并以低速 (100 转/分) 混合直至全部的水杨酸被溶解为止。将醇缓慢地加入水相以形成凝胶。将制得的凝胶以中速混合直至均匀为至。

此组合物供局部应用以调节皮肤皱纹和/或皮肤萎缩。此组合物的用量以附着在皮肤上的活性化合物的量为约 2 毫克/厘米² 为宜。

实施例V

通过使用如实施例IV 惯用的混合工艺混合下列各组分制备局部组合物。

组 分	重 量 %
水	适量
醇 SD 40	40.0

Salcare SC 92 ¹	3.0
水 杨 酸	2.0
薄荷醇	0.05
Na ₂ EDTA	0.05
甘 油	2.00

1 Salcare sc 92 为丙烯酰胺和阳离子丙烯酸醋的共聚物，得自 Allied Colloids。

此组合物供局部应用以调节皮肤皱纹和／或皮肤萎缩。此组合物的用量以附着在皮肤上的活性化合物的量为约 2 毫克／厘米² 为宜。